

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

N°

99

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Georges BERNARD

Né à Arpajon (Seine-et-Oise), le 7 juillet 1894

Ancien Interne de la Maison Départementale de la Seine

Contribution à l'Étude de l'Élimination urinaire

DU

SOUS-NITRATE DE BISMUTH

ADMINISTRÉ PAR VOIE BUCCALE

Président : M. P. CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

99

99

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Georges BERNARD

Né à Arpajon (Seine-et-Oise), le 7 juillet 1894
Ancien Interne de la Maison Départementale de la Seine

Contribution à l'Étude de l'Élimination urinaire

DU

SOUS-NITRATE DE BISMUTH

ADMINISTRÉ PAR VOIE BUCCALE

Président : M. P. CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	CLAUDE
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELMIE
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	LEJARS
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Clinique propédeutique.	SERGENT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RETTERRER
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet	ROUVIERE
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ(A.)
BRANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CHIRAY	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE MAURICE

Mort au Champ d'honneur le 18 juillet 1918

A MON FILS ANDRÉ, A MA CHÈRE FEMME

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Hommage d'affection filiale.

A MON FRÈRE JEAN

A MA FAMILLE

ET SPÉCIALEMENT

A MON ONCLE LE DOCTEUR LACOMBE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur CARNOT

Professeur à la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous faire le
grand honneur de présider cette
thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur QUÉNU

Monsieur le Professeur KIRMISSON

Monsieur le Professeur AUGUSTE BROCA

Monsieur le Docteur VARIOT

Monsieur le Professeur BAR

Monsieur le Docteur BARTHELÉMY

A Monsieur le Docteur ECALLE

Accoucheur des hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur PIOGEY

Hommage reconnaissant.

A Monsieur le Professeur COUVELAIRE

*Qui a bien voulu nous permettre
de compléter nos recherches dans
son laboratoire.*

Contribution à l'Étude de l'Élimination urinaire
DU
SOUS-NITRATE DE BISMUTH
ADMINISTRÉ PAR VOIE BUCCALE

INTRODUCTION

Au moment de clore la préface de notre existence médicale les vers de Lucrèce reviennent à notre mémoire :

*Sed nil dulcius est, bene quam munita tenere,
Edita doctrina, sapientium templa serena ;
Despicere unde queas alios, passimque videre
Errare, atque viam palanteis quærere vitæ,
Certare ingenio, contendere nobilitate,
Nocteisque dies niti præstante labore
Ad summas emergere opes, rerumque potiri.
O miseras hominum mentes ! O pectora cæca !
Qualibus in tenebris vitæ, quantisque periclis,
Degitur hoc ævi, quod quomque est ! Nonne videre,
Nil aliud sibi naturam latrare, nisi ut quoi
Corpore se junctus dolor absit, menti fruatur
Jucundo sensu, cura semota metuque ?*

Dès notre première jeunesse, sur les bancs du Lycée Louis-le-Grand, alors que nous commençons à comprendre l'admirable langue latine, nous avons

fait nôtre cet idéal du poète ancien : nous n'envisagions rien de plus beau que de se consacrer à la science pure, sans autre souci que de servir l'humanité dans sa marche vers le mieux. Malheureusement nous avons compté sans la guerre, qui est venue entraver nos projets comme ceux de bien de nos amis.

Engagé volontaire en novembre 1914, nous avons dû interrompre prématurément nos études, malgré divers séjours à l'arrière que nous valut d'abord une réforme temporaire, puis deux blessures, et enfin un stage au Val-de-Grâce. Grièvement blessé une troisième fois le 23 février 1918, nous avons traîné nos béquilles d'hôpital en hôpital pendant près de deux ans sans pouvoir reprendre nos travaux.

Au cours de nos nombreux séjours hors de Paris, nous avons eu souvent l'occasion de nous entretenir avec nos confrères provinciaux des grands problèmes qui préoccupent le médecin praticien. Ces instructives conversations nous ont laissé la conviction que partout en France les trois principales entités qui dominent, par leur fréquence et leur gravité, dans la clinique courante sont la syphilis, la tuberculose et le cancer. Pour la première, au moins, on aurait cependant une tendance à croire qu'elle est rare dans nos campagnes. Il n'en est rien, et notre enquête n'est pas la première qui démontre au contraire l'étendue du mal :

« On entend souvent dire, écrit M. Leredde, que

dans les pays civilisés la syphilis (acquise) atteint le dixième de la population : s'il en est ainsi, elle doit être commune dans les milieux ruraux eux-mêmes. Le temps est loin, hélas ! où les mœurs, à la campagne, étaient d'une pureté inconnue à la ville et où le paysan ne sortait pas de son village...

« ... Nous retiendrons qu'un médecin exerçant dans une petite ville de province a pu découvrir en seize mois, sur 524 individus, 82 cas de syphilis certaine acquise possible (ou probable). Dans la plupart des cas, l'infection était restée méconnue et n'avait pas été traitée, par suite... Reste la question de la syphilis héréditaire ; les documents réunis à son sujet par le Dr Etienne ne sont pas moins importants que ceux qui sont relatifs à la syphilis acquise, et conduisent à des conclusions qui paraîtront beaucoup plus surprenantes encore... Le nombre des cas de syphilis héréditaire *certaine*, au sens clinique du terme, est de 161 (sur 524 malades !) ; celui des cas de syphilis héréditaire possible est de 137...

« Sur dix malades, à la campagne, le praticien en rencontre au moins un qui est atteint de syphilis. »

Ces quelques citations empruntées à un spécialiste éminent nous font toucher du doigt toute la gravité du problème. Il importe qu'un fléau si terrible soit combattu par tous les moyens sans en négliger aucun. Malheureusement le médecin de campagne est désarmé le plus souvent, ou du moins il ne peut pas appliquer facilement les nouveaux traitements dont la thérapeutique antisyphilitique s'est enrichie ces

dernières années. Ces traitements, en effet, utilisent des médicaments qui s'administrent uniquement par injections intra-musculaires ou intra-veineuses. Or, le paysan, à supposer que son avarice le lui permette, pourrait difficilement se soumettre à un traitement exigeant des visites régulières et longtemps renouvelées chez le médecin : l'éloignement de celui-ci, la difficulté de quitter souvent l'exploitation agricole, la crainte des mauvaises langues, des préjugés indéracinables, une foule d'autres raisons constituent autant d'obstacles à une cure sérieuse par les moyens puissants dont nous disposons actuellement. Le praticien des campagnes en est réduit la plupart du temps à employer des moyens non seulement démodés, mais surtout peu efficaces : frictions mercurielles, pilules de Dupuytren, pilules de Ricord, etc... Et ces moyens sont encore tout ce que peuvent utiliser une foule d'autres syphilitiques pour lesquels les traitements par injections ne sont pas possibles : voyageurs, marins, coloniaux, etc.

Nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible, au moins comme succédané des injections, d'utiliser par voie buccale contre la syphilis la nouvelle arme dont s'est enrichie dernièrement notre arsenal thérapeutique : nous voulons dire le bismuth.

A vrai dire nous avons été précédé dans cette idée par un syphiligraphe mondialement réputé, M. le Dr Millian, médecin de l'Hôpital Saint-Louis : « La médication buccale bismutho-mercurielle, dit-il, seule ou jointe aux autres, permet de poursuivre le

tréponème par toutes les issues sous une forme indéfiniment prolongée, ce qui est un grand avantage, la continuité dans l'effort étant dans bien des cas la condition d'un bon résultat dans la thérapeutique antisypilitique.

« Elle est supérieure aux médications buccales actuelles, plus active que la médication buccale mercurielle seule, parce que le bismuth ne se contente pas d'être un facteur de tolérance du mercure, mais ajoute ses propriétés tréponémicides propres à celles de celui-ci. Enfin la thérapeutique *ab ingestis* est bien souvent la seule possible à la campagne, dans certains milieux, à certains moments de la vie du syphilitique... »

Cette communication à la Société médicale des hôpitaux de Paris date du 11 novembre 1921. Quelques mois plus tard, en mars 1922, M. Milian insistait à nouveau sur l'utilité du sous-nitrate de bismuth comme agent antisypilitique s'administrant par voie buccale. Nous croyons devoir reproduire ces quelques fragments de l'étude qu'il a publiée à ce sujet dans le numéro de *Paris-Médical* spécialement consacré à la vénéréologie :

« Il est à noter que depuis longtemps, les gastropathes soignent les gastropathies, l'ulcère rond en particulier, par le bismuth. Ils l'emploient avec l'idée théorique d'en faire un pansement inerte mécanique, capable de boucher les trous et de protéger la muqueuse gastrique contre l'auto-digestion. En réalité, ils ont usé sans le savoir de la propriété antisyphi-

litique du bismuth dans des affections gastro-intestinales dont l'origine syphilitique apparaît de jour en jour plus fréquente...

« Mais si les résultats thérapeutiques sont intéressants et font que le bismuth entrera sûrement dans la thérapeutique à côté du mercure, de l'iodure de potassium et de l'arsenic, le corps tel qu'il est maintenant, et surtout tel qu'il est employé, présente certains inconvénients. Les injections même bien faites, même strictement intramusculaires sont toujours douloureuses, quelquefois très douloureuses : raideur des cuisses, gêne dans la marche, gêne dans le lit au point d'amener l'insomnie...

« Cette thérapeutique *massive* est difficilement réalisable, tantôt du fait de la stomatite, tantôt du fait de l'intoxication générale. Aussi me semble-t-il que cette posologie devra être modifiée. Le bismuthate insoluble est assez comparable aux préparations mercurielles insolubles, et il semble qu'on puisse l'employer à peu près comme celles-ci...

« Depuis longtemps, j'ai essayé de donner par la bouche le mercure (sublimé ou calomel) en compagnie de substances qui en diminuent les effets fâcheux sur l'estomac et l'intestin (anorexie, pesanteur ou brûlures gastriques, coliques, diarrhées, etc.) Au lieu de l'opium, qui est le correctif du sublimé dans les pilules de Dupuytren, j'ai associé le mercure au glycéro-phosphate de chaux. La médication est ainsi distribuée en cachets, et non en pilules révélatrices pour les commensaux de la salle, tandis que les

cachets se présentent sous une allure omnibus que se permettent toutes les coquetteries morbides. Le glycéro-phosphate de chaux remédie aussi à la déminéralisation par le mercure ainsi qu'à la diarrhée.

« J'ai depuis plusieurs mois *substitué* ou associé le sous-nitrate de bismuth au glycéro-phosphate de chaux. *On joint ici l'action tréponémicide du bismuth à son action antidiarrhéique et on peut ainsi continuer pendant fort longtemps, quarante jours de suite par exemple, des cures que certains sujets devaient interrompre au bout de quelques jours à cause des douleurs gastriques et de la diarrhée.* »

« J'emploie plus souvent le calomel que le sublimé, car sa teneur en mercure est plus élevée que celle du sublimé. »

M. Milian indique à titre d'exemple une formule où il fait entrer, avec une faible dose de glycéro-phosphate de chaux, 1 centigramme de calomel et 1 gramme de sous-nitrate de bismuth par cachet.

Nous nous sommes demandé si l'azotate basique de bismuth ainsi employé peut être légitimement considéré comme ayant une action contre le tréponème : tel est le problème qui fait l'objet du présent travail.

Dans un premier chapitre nous passons en revue les travaux récents ou anciens qui établissent d'une façon indubitable la puissance d'action du bismuth-métal contre la syphilis. Un second chapitre étudie le sous-nitrate de bismuth ; nous avons réuni dans cette partie de notre ouvrage les résultats des

recherches entreprises avant nous pour déterminer la nature, la toxicité, les conditions d'assimilation, l'utilité du sel en question; dans un troisième chapitre nous avons relaté nos expériences personnelles sur la solubilité habituelle ou accidentelle, l'assimilation et l'élimination. Nous croyons pouvoir en conclure que l'absorption prolongée de sous-nitrate de bismuth a comme résultat le passage dans la circulation sanguine de quantités notables du métal sous diverses formes. Les quantités assimilées varient suivant les circonstances et surtout suivant la pureté du produit employé. Notre enquête nous a démontré qu'il n'est pas possible de trouver chez deux pharmaciens différents deux échantillons de sous-nitrate de bismuth ayant la même teneur en acide azotique ou en bismuth. Cette réserve faite, on ne peut nier que le sous-nitrate de bismuth employé comme l'indique M. Milian est capable d'avoir une action efficace contre la syphilis.

Nous avons commencé nos recherches au laboratoire de thérapeutique de la Faculté de médecine de Paris, où M. le professeur Carnot a bien voulu nous admettre. Nous les avons achevés au laboratoire de la Clinique Baudelocque, avec l'assentiment de M. le professeur Couvelaire. Notre ami, le Dr Petetin, chef-adjoint de ce laboratoire, a bien voulu nous aider de ses conseils, que sa science et son expérience nous ont rendu particulièrement précieux. Nous lui adressons ici nos sincères remerciements.

CHAPITRE PREMIER

Le Bismuth contre la syphilis

Les travaux récents s'accordent généralement pour attribuer à M. le D^r Balzer, ancien médecin des hôpitaux de Paris, le mérite d'avoir le premier entrevu la possibilité d'utiliser le bismuth dans la thérapeutique antisyphilitique. Cet auteur écrivait en effet en tête de sa communication à la Société de Biologie le 27 juillet 1889 : « Les expériences rapportées dans cette note *préliminaire* ont été faites au laboratoire de physiologie de la Sorbonne. Elles ont été instituées dans le but d'étudier les effets locaux et généraux des préparations solubles et insolubles de bismuth avant de les employer dans le traitement *interne* de certaines maladies *et notamment de la syphilis*. »

Avant M. le D^r Balzer, le seul sel de bismuth qui avait été employé chez des syphilitiques est l'iodure, et encore son emploi était-il resté limité au pansement des plaques muqueuses. Malheureusement le citrate de bismuth ammoniacal employé par M. le D^r Balzer s'est révélé extrêmement douloureux en injections et il a provoqué des accidents d'intoxication tellement graves que l'on a renoncé à l'utiliser en thérapeutique humaine.

Les recherches de laboratoire sur les propriétés tréponémicides des sels de bismuth ne furent reprises qu'en 1914 par MM. Robert et Sauton, qui publièrent en juin 1916 dans *les Annales de l'Institut Pasteur* les premiers résultats obtenus par eux contre la spirillose expérimentale des poules. Bien que la guerre ait interrompu prématurément ces travaux, ils étaient déjà suffisamment concluants pour laisser entrevoir tout ce que l'on pouvait espérer de ce nouvel agent thérapeutique. Le composé employé par MM. Robert et Sauton était le bismuthotartrate de sodium, préparé selon les indications de Cowley, en solution aqueuse à 10/0, stérilisée à l'autoclave. La toxicité de ce produit est relativement faible : on peut en injecter par voie veineuse chez la poule saine 30 à 35 milligrammes par kilogramme, mais seulement 15 à 20 milligrammes s'il y a infection spirillaire. Par injection intra-musculaire, le bismuth étant en partie fixé et insolubilisé dans les tissus, on peut atteindre sans inconvénient les doses de 100 milligrammes.

In vitro l'action sur le spirillum gallinarum est nulle. Elle s'est montrée au contraire remarquable *in vivo*, soit à titre préventif soit à titre curatif. A titre préventif l'injection intraveineuse exerce une action seulement retardante « probablement à cause de l'élimination trop rapide du sel ou de son insolubilisation partielle dans l'organisme » ; par voie intramusculaire au contraire l'action empêchante est presque constante : quand l'infection se produit

(quatre fois sur sept) elle est en moyenne six fois moins intense que chez les animaux témoins et tandis que chez ces derniers elle évolue rapidement, atteignant toute son ampleur le sixième jour chez les poules traitées préventivement elle apparaît très faible, décroît dès le second jour et disparaît toujours avant le quatrième, si bien que l'on peut se demander si les rares bacilles trouvés dans le sang de ces animaux ne sont pas uniquement les survivants de ceux qui furent injectés.

L'injection du sel de bismuth quelques heures après l'infection « exerce toujours une action empêchante sur le développement ultérieur des germes. A aucun moment on ne trouve de spirilles dans le sang d'une poule traitée par voie veineuse, six heures après l'infection par la dose — d'ailleurs mal supportée — de 20 milligrammes de bismuth par kilogramme. Dans les mêmes conditions, l'injection de 15 milligrammes ne prévient pas la maladie d'une manière régulière ; quand elle se déclare elle est d'ailleurs bénigne et cède toujours à une seconde injection ».

Les essais de traitement curatif ne furent pas moins concluants : « Lorsque, disent MM. Robert et Sauton, après l'apparition des premiers spirilles, on traite l'animal infecté par une injection intra-veineuse de 12 ou 15 milligrammes de bismuth par kilogramme, la spirillose prend le plus souvent une forme atténuée et les poules traitées ne présentent généralement plus de germes dans le sang au moment où l'infection est maxima chez les témoins. En intervenant plus

tardivement, quarante-huit ou soixante-douze heures après l'infection, on constate encore une action nettement curative du bismuth et la maladie ne revêt jamais la forme aiguë, qui, dans nos expériences, a provoqué la mort des animaux non traités dans une proportion de 33 o/o. Enfin les auteurs écrivent dans leurs conclusions : «... Nous espérons poursuivre un jour nos expériences inachevées, sur cette voie-là, mais nous pouvons dire déjà que nous avons observé l'efficacité constante du bismuth quelle que soit la nature de la combinaison chimique dont il fait partie. L'étude de la spirillose des poules ne présentant d'ailleurs qu'un intérêt théorique, nous espérons pouvoir une fois exposer les résultats de nos expériences interrompues concernant l'action du bismuth sur la fièvre récurrente et sur la syphilis... La connaissance des éléments chimiques actifs contre ces diverses infections tire une partie de son intérêt de l'accoutumance souvent constatée des germes, qui les provoquent, aux différents remèdes. La multiplicité des moyens de traitement paraît être une condition favorable de la lutte contre ces maladies. A ce titre, nous espérons que nos premiers résultats, pour incomplets qu'ils soient, ne seront pas dépourvus de tout intérêt. »

La guerre interrompit malheureusement d'une façon tragique les travaux de ces deux auteurs. Ils furent continués en 1921 par MM. Sazerac et Levaditi au nom desquels M. E. Roux présenta le 30 mai 1921 à l'Académie des Sciences une note inti-

tulée : *Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase du Nagana.*

Dans cette note, MM. Sazerac et Levaditi, après avoir rappelé les travaux de Sauton et Robert, relatent des essais de traitement poursuivis sur des lapins syphilitisés au moyen de trois virus différents : un virus « dermatrope », un virus « neurotrope », et un autre provenant de spirillose spontanée du lapin (*Spirocheta cuniculi*). Le sel employé fut le tartro-bismuthate de potassium et de sodium.

Avec le virus « dermatrope » un lapin porteur de nodules scrotaux très riches en tréponèmes fut guéri de ses lésions dès le quatrième jour ; les spirochètes avaient disparu dès le lendemain de l'injection (un décigramme par kilogramme sous-cutané).

Avec le virus « neurotrope », guérison en deux jours et absence de récurrence après quatre mois.

Avec le virus *cuniculi*, disparition des spirochètes le troisième jour et guérison sans récurrence.

Quelques mois après cette première note les auteurs en présentaient une seconde par laquelle ils relataient leurs cinq premières observations de syphilis humaine traitée par le tartro-bismuthate de sodium et de potassium.

OBSERVATION I. — Chancre datant de douze jours : *négation de la réaction de Bordet-Wassermann en dix-huit jours*, après neuf injections intra-musculaires.

OBSERVATION II. — Cicatrisation d'un chancre et des plaques muqueuses en sept jours, mais la réaction de Bordet-Wassermann reste positive.

OBSERVATION III. — Disparition des tréponèmes dans les lésions trois jours après la première injection, guérison des manifestations secondaires dès le septième jour. La réaction de Bordet-Wassermann était encore positive au moment où les expérimentateurs ont fait leur communication.

OBSERVATION IV. -- Diminution progressive d'une gomme ulcérée du genou, guérison complète de gommages non ulcérées dès le dixième jour.

OBSERVATION V. — Syphilides tertiaires serpiginieuses et croûteuses datant de trois ans, commencent à se dessécher le troisième jour, sont presque guéries le treizième jour et cicatrisées complètement le dix-neuvième.

Comme accidents les auteurs n'ont eu à signaler que le liséré gingival à type saturnin et une stomatite, petits inconvénients bien connus maintenant et faciles à éviter avec quelques précautions.

Les communications de MM. Sazerac et Levaditi furent suivies par de nombreuses expérimentations cliniques de la part de très nombreux syphilithérapeutes. Dès octobre 1921, MM. Fournier et Guénot pouvaient présenter à l'Académie des Sciences cent dix observations de syphilitiques traités par le bismuth. A l'heure actuelle nous pouvons reprendre à notre compte ce qu'écrivait M. Pierre Aubry au mois de mai 1922 : « Les résultats obtenus depuis le mois de juin dernier, sur des centaines de malades, sont venus confirmer ceux du début et ne se sont jamais démentis. »

Nous ne nous astreindrons pas à résumer tout ce qui a déjà été publié sur les injections de sels de bis-

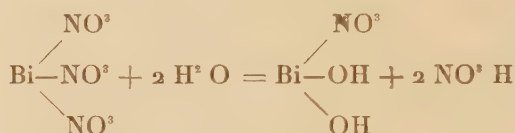
muth chez des syphilitiques. On en trouvera l'indication simple dans le petit index bibliographique dont nous avons fait suivre cet ouvrage.

Nous nous bornerons seulement à signaler qu'à l'heure actuelle de nombreux sels de bismuth ont été expérimentés, et qu'il existe dans le commerce des préparations à base de bismuth beaucoup plus nombreuses encore. Indiquons seulement ce petit fait assez symptomatique : à la suite des recherches publiées par M. Pierre Aubry sur l'iodobismuthate de quinine, cinq maisons différentes, et non des moins réputées, ont spécialisé cette combinaison sous des noms différents. Il existe à l'heure actuelle près de soixante spécialités pharmaceutiques à base de bismuth ! Nous voulons voir dans cette vogue une preuve que les propriétés anti-syphilitiques du bismuth-métal ont été universellement reconnues. Aussi nous dirons qu'un sel de bismuth peut être à bon droit présumé utile dans le traitement de la syphilis s'il est démontré qu'il est capable de passer dans la circulation. Nous allons examiner les recherches qui ont été faites avant nous sur le sous-nitrate de bismuth.

CHAPITRE II

Le sous-nitrate de bismuth

Le sous-nitrate de bismuth est une poudre d'un blanc mat, inodore et sans saveur. Il résulte de la dissociation du nitrate de bismuth au contact de l'eau *pure*, suivant la réaction :



Mais il est à remarquer que le sous-nitrate de bismuth trituré en présence d'eau pure se décompose à son tour en libérant de l'acide azotique comme le nitrate qui a servi à le préparer. Ceci nous explique en partie les différences de composition chimique que l'on peut trouver entre des échantillons du produit achetés dans deux pharmacies différentes. Le sous-nitrate type devrait titrer, suivant le Dr Le Grix :

76,10 d'oxyde de bismuth
17,42 d'acide azotique anhydre
5,80 d'eau

En pratique, cette composition ne se rencontre presque jamais lorsqu'on soumet à l'analyse chi-

mique du sous-nitrate vendu par un pharmacien détaillant. Nous avons examiné à ce sujet du sous-nitrate acheté dans diverses officines de Paris et de la banlieue parisienne : nous avons trouvé des différences de 15 à 20 o/o relativement à la teneur en acide azotique. Une seule fois nous avons trouvé un chiffre voisin de celui indiqué par le D^r Le Grix ; il s'agissait d'un échantillon que nous nous étions procuré chez un spécialiste de la fabrication des sels de bismuth, en juin 1921. Nous avons conservé cet échantillon dans une armoire, simplement enfermé dans un sachet de papier : cinq mois après, en novembre 1921, la proportion d'acide azotique trouvée dans ce même échantillon était tombée de 19 à 14 o/o. A quoi est due cette altération ? Nous n'en avons pas recherché la cause, nous bornant à la constater. Il serait intéressant de savoir si ces différences dans la teneur en acide azotique ont une influence sur l'élimination du bismuth par l'organisme humain. Nous ne l'avons pas recherché.

La toxicité du bismuth fut d'abord étudiée en 1887 par MM. Dalché et Villejean au moyen d'injections de sous-nitrate de bismuth chimiquement pur. Avant eux, en 1886, Brun, dans sa thèse d'agrégation avait signalé des accidents imputables au sous-nitrate de bismuth employé dans le pansement des plaies. MM. Dalché et Villejean ont rappelé ces faits en tête du mémoire qu'ils publièrent à ce sujet dans les *Archives générales de Médecine* en août 1887 : « Depuis qu'en chirurgie le sous-nitrate de bismuth est

employé comme antiseptique, on trouve dans la littérature médicale de ces dernières années quelques observations où sont signalés des accidents de néphrite, d'entérite et une stomatite avec coloration noire des gencives pouvant devenir gangréneuses. »

Bien que ces auteurs aient employé le sous-nitrate en injections et que nous ayons seulement pour but dans le présent travail d'étudier son action lorsqu'il est ingéré, nous retiendrons des recherches de MM. Dalché et Villejean les résultats qu'ils ont trouvés à l'autopsie de leurs sujets. Ils ont recherché le bismuth métallique dans les organes au moyen d'une méthode électrolytique que nous aurions bien voulu avoir à notre disposition pour compléter notre travail.

Ils ont obtenu les chiffres suivants :

Foie :

Poids de l'organe frais.	450 grammes
Bismuth métallique.	54 milligr.
Oxyde de bismuth correspondant. .	61 —

Reins :

Poids de l'organe frais.	120 grammes
Bismuth métallique.	45 milligr.
Oxyde de bismuth correspondant. .	50 —

Rate.

Poids de l'organe frais.	30 grammes
Bismuth métallique.	17,5 milligr.
Oxyde de bismuth correspondant. .	19 —

Glandes salivaires :

Poids de l'organe frais.	15 grammes
Bismuth métallique.	5 milligr.
Oxyde de bismuth correspondant. .	6 —

En rapportant ces chiffres à un même poids d'organe, on trouve :

Foie.	2 milligr. d'oxyde par 15 gr.	
Glandes salivaires. .	6	—
Reins.	6 1/3	—
Rate.	9 1/2	—

« Ces chiffres montrent d'une façon nette que le bismuth tend à se localiser de préférence dans la rate et que l'élimination du poison se fait très activement non seulement par le foie et le rein, mais aussi par les glandes salivaires. Cette dernière circonstance est à retenir car il est difficile de ne pas voir en elle le point de départ de la stomatite bismuthique. »

Cependant le sous-nitrate de bismuth peut provoquer par ingestion des accidents aussi redoutables que ceux obtenus par injections par MM. Dalché et Villejean. M. le professeur Richaud écrit dans son *Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie* : « Le sous-nitrate de bismuth administré par la voie buccale peut rencontrer dans l'estomac un milieu suffisamment acide pour entraîner la dissolution et le passage de l'organisme d'une petite quantité de bismuth... » MM. Gérard et Daumic ont fait à ce sujet des recherches tellement intéressantes que nous n'hésitons pas à reproduire ci-dessous la communication qu'ils ont fait le 8 mai 1897 à la Société de Biologie « sur la possibilité d'une intoxication lente après ingestion de sous-nitrate de bismuth dans certains états pathologiques ». Voici cette note :

Dans une première note, l'un de nous a montré que le sous-nitrate de bismuth se dissolvait dans des solutions étendues d'acide lactique faites dans des proportions semblables à celles que l'on rencontre dans certains sucs gastriques renfermant les produits de fermentations anormales de l'estomac. La majeure partie du bismuth ainsi dissous était généralement précipitée par le sel marin de la sécrétion gastrique, à l'état d'oxychlorure de bismuth, mais en expérimentant sur plusieurs liquides de l'estomac provenant de plusieurs malades on a montré (p. 370) que, dans certaines circonstances cette précipitation pouvait être incomplète et que le bismuth resté en dissolution pouvait agir comme toxique à l'instar des sels solubles de bismuth. On a ajouté dans cette précédente note que si on observait rarement de semblables intoxications, peut-être fallait-il l'attribuer à la présence dans certains sous-nitrates de bismuth du commerce de carbonate de chaux saturant la plus grande partie de l'acide lactique normalement produit dans certaines affections de l'estomac.

Pour compléter la démonstration nous avons effectué diverses expériences.

Nous nous bornons à relater les deux suivantes, qui sont les plus caractéristiques.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

1° A un lapin du poids de 1.420 grammes on fait absorber chaque jour par la voie stomacale à l'aide d'une sonde

1 gramme de sous-nitrate de bismuth calcaire mis en suspension dans 30 centimètres cubes d'une solution aqueuse d'acide lactique à 20/o. Le traitement est continué pendant dix jours, l'animal ne présente aucun phénomène particulier. Au bout de ce temps on substitue au sous-nitrate de bismuth renfermant du carbonate de chaux du sous-nitrate de bismuth pur. Au cinquième jour de ce nouveau traitement on aperçoit au niveau du rebord gingival une petite plaque blanchâtre piriforme indiquant une tendance à l'ulcération. On continue toujours l'administration du sous-nitrate de bismuth pur, mis en suspension dans l'acide lactique à 20/o. La gingivite ne semble pas augmenter, mais les urines du lapin renferment de l'albumine. Au vingtième jour de ce traitement l'animal présente des signes de cachexie, tels que : amaigrissement, anorexie, chute des poils. Il est sacrifié et autopsié de suite.

Thorax. — Pas d'inflammation de la plèvre ou du parenchyme pulmonaire. Cœur normal. Pas de lésion valvulaire.

Abdomen. — Le foie n'a pas subi de variation dans son volume, mais il est d'une coloration blanchâtre, indiquant un certain degré de stéatose. En outre sur la surface de section il présente un aspect vitreux qui fait songer à un début de dégénérescence amyloïde, celle-ci n'existe pas comme nous le verrons plus loin.

Rate. — Normale.

Reins. — Les deux reins présentent le même aspect et les mêmes lésions. Leur volume est très augmenté, leur coloration d'un blanc jaunâtre indique des lésions épithéliales et de la dégénérescence graisseuse. A la section, suivant le grand axe, la substance corticale est très tuméfiée et présente la même coloration blanchâtre avec stéatose au début.

Tube digestif. — Dans la bouche, pas de stomatite, mais congestion assez marquée des gencives au point d'implantation des incisives supérieures.

Estomac. — Sain.

L'intestin grêle paraît rétracté ; il présente une teinte blanchâtre qui contraste avec la coloration noire du gros

intestin. Sur la muqueuse, pas d'ulcération, ni de psorentérie. Le gros intestin est absolument infiltré par du sulfure de bismuth, sa muqueuse en est tellement imprégnée qu'elle conserve sa teinte noire quand on la soumet à un lavage énergique à l'eau et qu'il est impossible par le raclage avec le doigt de faire disparaître cette teinte.

Les ganglions du mésentère sont normaux. Les parotides sont d'un volume normal mais ont une consistance molle et une teinte plus jaunâtre qu'à l'ordinaire.

Le cerveau ne présente aucune altération.

En général, à l'examen macroscopique les lésions portent surtout sur le rein et l'intestin.

Examen microscopique du foie et du rein. — Les petits fragments de ces organes ont été fixés dans l'alcool ou dans la liqueur de Flemming et montés dans la paraffine. Le foie, fixé dans l'alcool et coloré au violet de Paris ne donne point la réaction caractéristique de la dégénérescence amyloïde ; il présente seulement un léger degré de stéatose. Le rein présente des altérations considérables de l'épithélium. Les glomérules sont simplement congestionnés, sans lésion de la capsule de Bowmann. Les cellules épithéliales des tubes contournés sont altérées à des degrés différents : tantôt on observe la tuméfaction trouble avec exsudation de boules colloïdes obstruant la lumière des tubes, tantôt la néphrite est plus avancée, les boules colloïdes ont été éliminées ; on est alors en présence d'un épithélium abrasé et déchiqueté. Certaines de ces cellules portent la signature de leur déchéance, c'est-à-dire de l'infiltration par la graisse. Enfin dans d'autres points, l'épithélium a complètement disparu.

Les vaisseaux du rein ne présentent pas d'altération, le tissu congestif n'a point proliféré.

L'analyse chimique a révélé la présence très nette du bismuth dans le foie et les glandes parotides.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

A un second lapin on a fait absorber par la même voie que pour le premier 1 gramme de sous-nitrate de bismuth PUR, mis en suspension dans 30 centimètres cubes d'eau distillée. Pendant les huit jours qui suivent cette absorption l'animal se porte très bien. Les jours suivants nous donnons le sous-nitrate de bismuth en suspension dans la solution lactique à 2 pour 1000. Au bout de quatre jours, les urines du lapin commencent à renfermer de l'albumine, dont la proportion trouvée va en augmentant. Dans le dépôt on ne tarde pas à apercevoir des cylindres granuleux, indice de néphrite. L'animal meurt par accident le vingt-cinquième jour de la mise en expérience.

A l'autopsie, on retrouve les mêmes lésions du côté des reins que celles observées pour le premier lapin. Présence de bismuth dans les glandes parotides et le foie.

Nos expériences viennent donc corroborer les faits théoriques que nous avons étudiés, à savoir que l'acide lactique en solution très étendue et malgré la présence de chlorure de sodium dans la sécrétion gastrique, peut dissoudre des traces de bismuth. Une administration prolongée de ce sel pur, exempt de carbonate de chaux, peut par suite amener une intoxication lente dont le principal symptôme semble être de la néphrite interstitielle. Ces phénomènes seront susceptibles de se produire dans certaines formes de dyspepsie avec production d'acide lactique résultant de fermentations secondaires.

Nous devons ajouter que ces expériences viennent seulement à l'appui de nos idées, mais ne peuvent donner exactement la mesure de l'intoxication dans

de semblables cas pathologiques. Elles montrent surtout la possibilité des accidents.

Une seule objection est à faire à ces expériences : le sous-nitrate étant administré dans une solution d'acide lactique, il est vraisemblable, puisque cette préparation était faite avant l'ingestion, que les animaux-sujets ont absorbé non seulement du sous-nitrate de bismuth et une solution lactique, mais aussi une certaine quantité de lactate de bismuth déjà formé. Une expérience à laquelle nous nous sommes livré répond à cette objection : le lactate de bismuth, sel soluble, peut parfaitement se former dans l'estomac à la suite d'ingestion de sous-nitrate.

Quoi qu'il en soit, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître la possibilité, au moins accidentelle, de l'intoxication par le sous-nitrate de bismuth absorbé par voie gastrique.

Nous allons relater maintenant un certain nombre de recherches personnelles.

CHAPITRE III

Notre modeste contribution

Nous nous sommes livré à deux ordres d'expériences : pour commencer nous avons absorbé du sous-nitrate de bismuth pur, sans modifier notre réceptivité, et nous avons surveillé l'élimination du métal en soumettant nos urines à une analyse qualitative minutieusement faite. Une autre fois nous avons au préalable copieusementensemencé notre tube digestif au moyen de cultures de bacilles lactiques très vigoureux et nous avons observé à nouveau comment nous nous comportons vis-à-vis de doses croissantes de sous-nitrate.

MÉTHODE D'ANALYSE EMPLOYÉE

Les urines à examiner ont tout d'abord été évaporées jusqu'à ce que leur résidu présente une consistance pâteuse. A partir de ce moment nous avons traité cet extrait suivant une méthode dérivée de celle de M. Pouchet (indiquée par MM. Dalché et Villejean dans la note citée plus haut) : au résidu aussi réduit que possible on ajoute de l'acide azotique concentré que nous laissons agir quelques

heures à froid ; puis la masse totale est soumise à une dessiccation à chaud commencée au simple bec bunsen et terminée par coupellation au chalumeau. On obtient ainsi des cendres blanches que l'on dissout dans 10 à 20 centimètres cubes d'eau distillée légèrement acidulée par de l'acide azotique. A cette solution filtrée on ajoute 1 ou 2 centimètres cubes du réactif de Léger-Aubry. Voici la composition et le mode de préparation de ce réactif tels qu'ils ont été indiqués par M. Aubry dans une communication faite à la Société de Pharmacie de Paris le 9 novembre 1921 :

Dissoudre 1 gramme de sulfate de quinine dans 10 centimètres cubes d'eau distillée en s'aidant de III à IV gouttes d'acide sulfurique ; ajouter 2 grammes d'iode de potassium ; compléter à 100 centimètres cubes.

Ce réactif est très sensible : grâce à lui on décèle facilement la présence de 1 gramme de bismuth dans 600.000 grammes d'eau. Il donne un précipité rouge très caractéristique et très visible même en très petites quantités à cause de l'intensité de sa coloration. Un seul écueil est à éviter : le réactif de Léger-Aubry donne un précipité jaune rouge avec les sels de fer. Bien que cette couleur soit différente de celle que l'on obtient avec le bismuth, il est bon de la connaître. Pour l'éviter il suffit d'ailleurs de ne pas se servir de pince en fer au moment de la coupellation.

EXPÉRIENCE N° 1

Le sujet a préalablement ingéré trente centigrammes de bleu de méthylène en cachet. L'élimination du bleu a été suivie d'abord d'heure en heure, puis à des intervalles plus espacés. Le chromogène est apparu normalement à peu près vingt minutes après l'ingestion ; les urines étaient très bleues au bout de la première heure. L'élimination complète a demandé deux jours et demi. Cette épreuve terminée, le sujet a absorbé 10 grammes de sous-nitrate de bismuth chimiquement pur, à 8 heures du matin, à jeun, après avoir vidé sa vessie. Les urines ont été recueillies à midi, à 16 heures, à 20 heures et à minuit, puis le lendemain à 9 heures et à 14 heures. Ces divers échantillons d'urine ont été portés au laboratoire et analysés suivant la technique indiquée plus haut : dessiccation, réduction en cendres blanches à l'aide d'acide azotique, reprise par l'eau acidulée et essai au réactif de Léger-Aubry. De tous les échantillons prélevés, un seul, celui de 16 heures, nous a donné le précipité rouge orangé caractéristique, et encore ce précipité était-il peu abondant et peu visible.

EXPÉRIENCE N° 2

Dix jours après la première expérience le même sujet ingère à 9 heures du matin, au début d'un léger repas composé de café au lait et de pain, 50 grammes de sous-nitrate de bismuth. Les urines sont comme la première fois recueillies toutes les quatre heures, sauf pour la première miction qui a lieu à midi, trois heures après l'ingestion du sous-nitrate. L'analyse de ce premier échantillon ne révèle pas d'une façon certaine la présence du bismuth ; mais avec les urines de la septième heure, on obtient de façon nette la précipité caractéristique. Nous n'avons pas analysé chacun des échantillons suivants, à cause des difficultés matérielles que nous avons alors à surmonter. Nous avons en effet effectué ces recherches au mois de juillet

dernier au laboratoire de la Faculté de Médecine, et la calcination au chalumeau de résidus urinaires pendant plusieurs heures de suite était pour nous des plus pénibles, tant à cause de la température atmosphérique que de notre infirmité : il nous fallait nous tenir debout sur notre jambe mutilée, afin de pouvoir actionner la soufflerie avec le seul pied que nous avons ramené intact de la guerre. On comprend que dans ces conditions nous n'ayons pas multiplié les analyses.

Quoi qu'il en soit, cette deuxième expérience nous a montré d'une façon nette la présence du bismuth dans les urines d'un sujet sept heures, quinze heures et vingt-trois heures après ingestion de sous-nitrate. Il aurait peut-être été possible, avec un réactif plus sensible, de retrouver le métal beaucoup plus longtemps encore. Nous pensons cependant que notre première constatation présente déjà un intérêt suffisant pour valoir d'être rapportée.

EXPÉRIENCE N° 3

Nous donnons le n° 3 à cette expérience bien qu'elle soit la dernière à laquelle nous nous soyons livré. Elle continue en effet logiquement les deux premières, tandis que celle que nous rapporterons pour terminer se rattache plutôt à celle de MM. Gérard et Daumic.

Le même sujet sur lequel avaient été faites les deux premières expérimentations a ingéré tous les matins pendant trois semaines 3 grammes de sous-nitrate de bismuth chimiquement pur. Cette dose très faible a suffi à donner aux selles une coloration noire qui a d'ailleurs persisté plusieurs jours après la cessation du traitement. Un échantillon d'urine a été prélevé chaque matin au réveil et chaque soir au moment du coucher. Nous avons systématiquement recherché le bismuth dans ces urines. La réaction de Léger-Aubry ne s'est jamais montrée aussi abondante que chez les malades soumis à des injections intra-musculaires de sels de bismuth ; elle a même été complètement nulle pendant les trois premiers

jours. Le quatrième jour un faible précipité rouge est apparu ; on en a trouvé un beaucoup plus net les jours suivants, avec assez de régularité. Nous avons encore pu déceler la présence de traces de bismuth dans l'urine le lendemain du jour de la cessation du traitement.

EXPÉRIENCE N° 4

Pour contrôler par une méthode différente les expériences de MM. Gérard et Daumic, nous avonsensemencé notre tube digestif avec des cultures de bacilles lactiques divers au moyen d'une des préparations de ce genre que l'on trouve dans le commerce sous forme de comprimés tout préparés. Nous avons ingéré ces comprimés acide lactique bacilles lactiques pendant dix jours avant le début de l'expérience proprement dite ; puis nous avons commencé à absorber du sous-nitrate de bismuth à doses croissantes : 50 centigrammes par jour, puis 1, 2, 3, 4, 5 et 10 grammes.

Pendant les sept premiers jours nous avons continué à absorber des comprimés acide lactique-bacilles lactiques. Malgré les doses extrêmement faibles de sous-nitrate absorbé au début, la présence du bismuth dans l'urine a pu être notée dès le troisième jour. Le sixième jour une diarrhée notable a commencé en même temps qu'une sensation de lassitude était ressentie. Le septième jour nous cessons de prendre des bacilles lactiques. Le neuvième jour, alors que nous avions absorbé au total 45 grammes de sous-nitrate, nous remarquons sur nos gencives, autour du collet des dents un liséré congestif qui a bruni le lendemain. Nous avons aussitôt cessé d'absorber du sous-nitrate de bismuth. A ce moment, en plus de troubles gastro-intestinaux marqués, nous souffrions d'une asthénie profonde, au point de ne plus pouvoir continuer nos analyses. Une céphalalgie tenace, des vertiges, des éblouissements compliquaient le tableau. Tous ces symptômes d'un début d'intoxication se sont progressivement amendés par le repos et la diète. Seul le liséré gingival a persisté un certain temps.

Il est évident que cette expérience isolée est critiquable : nous avons pu être victime par coïncidence d'une indisposition dont l'origine pourrait être imputable à une autre cause que nos expériences. Aussi nous proposons-nous de recommencer ces dernières prochainement.

CONCLUSIONS

Le bismuth-métal et ses différentes combinaisons chimiques se sont montrés au cours des essais entrepris depuis plus de deux ans d'une efficacité que personne à l'heure actuelle ne met plus en doute ; mais si la généralité des praticiens est persuadée que le bismuth *injecté* est un puissant antisyphilitique, il restait à démontrer qu'un sel insoluble est capable, *par ingestion* d'avoir une action analogue.

Autrement dit, nous avons recherché si vraiment, comme l'écrit M. le Dr Milian, le sous-nitrate de bismuth qu'il donne en cachets associé au calomel a une action antisyphilitique propre. Il fallait, pour que la réponse soit affirmative, obtenir la preuve que le bismuth de l'azotate basique ingéré passe en partie dans la circulation sanguine. Or nous avons retrouvé ce métal éliminé en quantité variable dans les urines. N'est-ce pas la preuve qu'il a partiellement traversé la muqueuse du tube digestif ?

Cependant il convient d'être prudent : notre quatrième expérience, corroborant les recherches de MM. Gérard et Daumic, montre la possibilité d'une intoxication dans certaines conditions.

L'administration de sous-nitrate de bismuth en

quantités utiles, c'est-à-dire à petites doses longtemps prolongées, devra être surveillée. L'apparition de troubles gastro-intestinaux ou seulement d'une légère gingivite servira de signal d'alarme.

Vu : le Président de la thèse,

P. CARNOT

Vu : le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. APPELL

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Brun (F.)*. — Thèse d'agrégation. Paris, 1886.
- Dalché (P.)*. — Bull. de la Soc. de Méd. lég., juillet 1886.
- Dalché et Villejean*. — Arch. gén. de Méd., p. 129, août 1887.
- Balzer*. — C. R. Soc. Biol, t. XLI, p. 537, 27 juillet 1889.
- Gérard et Daumic*. — C. R. Soc. Biol., 8 mai 1897.
- Sauton et Robert*. — Ann. de l'Inst. Past., 1916.
- Sazerac et Levaditi*. — C. R. Ac. des Sc., 30 mai, 1^{er} août 1921.
- Fournier et Guénot*. — C. R. Ac. des Sc., 17 octobre 1921.
- C. R. Soc. Derm., 10 nov. 1921.
- Milian*. — Soc. méd. Hôp. Paris, 11 nov. 1921.
- Marie et Fourcade*. — Soc. méd. Paris, novembre 1921.
- Aubry (P.)*. — Soc. Pharm. Paris, 9 novembre 1921.
- Emery et Morin*. — Paris médical, 2 décembre 1922.
- Huerre (R.)*. — Soc. de Thérap., 14 décembre 1921.
- Tixier (L.)*. — Soc. méd. Hôp. Paris, 23 décembre 1921.
- Sazerac et Levaditi*. — C. R. Ac. des Sc., 27 décembre 1921.
- C. R. Ac. des Sc., 9 janvier 1922.
- Aubry (P.)*. — Journ. de Pharm. et de Chim., janv. 1922.
- Milian et Perrin*. — C. R. Soc. Derm., 12 janv. 1922.
- Jeanselme, Chevalier, Pomaret, Blamoutier, Joannon, Lafay*, —
C. R. Soc. Derm., 12 janvier 1922.
- Milian et Perrin*. — C. R. Soc. méd. des Hôp. Paris, 13 janvier 1922.
- Hudelo, Simon (Cl.), Fournier (L.)*. — C. R. Soc. méd. des Hôp. Paris, 13 janvier 1922.
- Simon (Clément)*. — C. R. Soc. Derm., janvier 1922.
- Emery et Morin*. — La Clinique, janvier 1922.
- Milian et Perrin*. — Rev. internat. de Méd. et Chir., fév. 1922.
- Léri, Tzank et Weissmann*. — C. R. Soc. Derm., 9 fév. 1922.
- Azoulay (R.)*. — La Presse médicale, 15 fév. 1922.
- Spillmann (Louis)*. — C. R. Soc. méd. Nancy, 27 fév. 1922.
- Grenet et Drouin*. — C. R. Ac. Sc., 27 février 1922.
- Blum (P.)*. — Paris médical, p. 105, 1922.
- Carle, Jeanselme, Lacapère*. — C. R. Soc. Derm., 2 mars 1922.

- Milian.* — Paris médical, 4 mars 1922.
Massia (Nicolas), Gaté, Mandel. — Réun. Derm. de Strasbourg,
12 mars 1922 (C. R. dans la Presse médicale, 15 avril).
Sazerac et Levaditi. — C. R. Soc. Biol., 29 avril 1922.
Aubry (R.). — La Pharm. franç., mai 1922.
Fournier et Guénot. — Journ. de Méd. et Chir., 10 mai 1922.
Lacapère et Galliot. — C. R. Soc. Derm., 11 mai 1922.
Bernard (R.). — Bruxelles médical, 15 mai 1922.
Grenet, Drouin, Richon. — Acad. Méd., 6 juin 1922.
Levaditi. — Presse méd., 26 juillet 1922.
Marie (A.). — Soc. méd. des Prat., 15 août 1922.
Renault (Alex.). — Le Monde médical, 15 octobre 1922.
*Berthet, Blanqui, Cabouat (M.), Delage, Démelin, Lévy-Bing,
Wallon.* — Thèses de Doctorat.

